per l'autore

Istituto di Patologia Medica di Firenze

Prof. P. Bastai

# Le anemie da carenza ormonica

*Prolusione al corso di Patologia speciale medica letta nell'Aula di Anatomia normale il 12 febbraio 1932*

Estratto da *Minerva Medica*
Anno XXIII - Vol. I - N. 14 (7 Aprile 1932)

577

TORINO
TIPOGRAFIA EDITRICE MINERVA
1932

Istituto di Patologia Medica di Firenze

Prof. P. Bastai

# Le anemie da carenza ormonica

*Prolusione al corso di Patologia speciale medica letta nell'Aula di Anatomia normale il 12 febbraio 1932*

Estratto da *Minerva Medica*
Anno XXIII - Vol. I - N. 14 (7 Aprile 1932)

TORINO
TIPOGRAFIA EDITRICE MINERVA
1932

*Magnifico Rettore, illustri Maestri,*
*miei cari giovani,*

Nell'esprimere a questa nobilissima Facoltà la mia più grande riconoscenza per avermi fatto l'onore di affidarmi la cattedra di Patologia Medica, il mio animo è pervaso da un intimo senso di commozione che mi viene e dalla coscienza dell'altezza del compito chiamato ad assolvere, e dalla ondata degli ineffabili ricordi ed affetti che mi legano a questo Ateneo Fiorentino, dove, sotto la guida incomparabile degli illustri Maestri che ora mi hanno voluto — nè posso già dirlo senza trepidazione — loro collega nella Facoltà, iniziai gli studi di medicina e percorsi i primi passi della mia carriera accademica. Di Tutti portai ognora, vicino e lontano, gratissimo ricordo; a Tutti esprimo ora i sentimenti della mia filiale gratitudine e devozione.

Con uguale commozione va il mio pensiero ai Maestri scomparsi, primo fra tutti a Guido Banti, che nel mio ricordo sempre riappare come la buona e cara immagine paterna. Mente meditativa, a cui la vastità e profondità della dottrina non velava minimamente la singolare chiarezza del pensiero, nè inceppava quella originalità che assurse talvolta a genialità di concezione e di realizzazione; vide fin dove nessuno prima di Lui aveva veduto, e la sua opera, pur variamente discussa, come tutte le opere creative, rimane luce che non avrà tramonto. Da lui appresi ad amare, in lunghi anni di consuetudine nel suo Istituto, la severità dei metodi di osservazione e di ricerca, e a fare di ogni acquisizione raggiunta con diuturno lavoro gioia dello spirito.

E ricordo Pietro Grocco, sommo Maestro di clinica,

al quale il mirabile intuito e la esperienza senza pari permettevano di vedere all'origine dei mali più oscuri, e con una semplicità di mezzi che ancora dopo tanti anni ci lascia ammirati e meravigliati. Alla sua scuola, e specialmente nei due anni di internato nella sua clinica, appresi la passione della osservazione diuturna del malato, e quale viva fonte di nozioni da apprendere e di problemi da indagare potesse essere la clinica.

E ricordo ancora Giorgio Roster che mi volle assistente nel suo Istituto, dove rimasi però soltanto per breve tempo, poichè altri doveri mi chiamarono alla frontiera, più imperiosi e più alti.

Ragione altrettanto sentita della mia trepidazione è il ricordare l'alto prestigio della cattedra alla quale sono stato chiamato, che annovera, nella sua breve storia appena cinquantennale, pochi nomi, ma di fama così preclara da essere considerati a buon diritto tra i più rappresentativi della moderna clinica italiana.

Ricorderò soltanto quelli che conobbi e che ho avuto la fortuna di annoverare tra i miei Maestri più stimati e più cari.

E in primo luogo Ferruccio Schupfer, che assunto successivamente alla Clinica medica, vi portò con la vasta coltura e la critica severa e obbiettiva, quella impronta di modernità e quel rigore di metodo che sono condizione essenziale per il progresso della clinica, e che rendono il suo Istituto reputatissimo tra i più reputati.

Gli successe Ferdinano Micheli. Fui da Lui accolto come assistente in questo stesso Istituto, reduce dalla Grande Guerra, e da allora vissi accanto a Lui ininterrottamente per oltre un decennio in quotidiana comunione spirituale. Dotato di immensa coltura, ugualmente estesa in superficie e in profondità, Egli assomma in mirabile equilibrio il senso reale della osservazione clinica più comprensiva e minuta e quello della ricerca clinica più delicata, per assurgere alla interpretazione chiara e perfetta, così dei casi clinici più complessi come dei più nuovi problemi che la clinica sia chiamata a risolvere in questo periodo particolarmente fecondo e felice per la medicina interna. Il ricordo della collaborazione all'opera di un tale Maestro è per me motivo di intima soddisfazione e mi infonde

una grande fiducia ad assolvere i compiti che l'alto ufficio comporta.

A Ferdinano Micheli successe Cesare Frugoni, di poi passato alla Clinica medica di Padova e recentemente a quella di Roma, che impresse all'Istituto un ritmo accelerato di attività e di fecondità. Di Lui mi è grato ricordare, oltre la mirabile chiarezza dell'insegnamento clinico, la fraterna amicizia ed ospitalità nell'anno in cui fui suo assistente in questo stesso Istituto.

E mi piace ancora di ricordare il prof. Giuliano Daddi, che diresse l'Istituto negli ultimi cinque anni, dimostrandosi all'altezza del compito di cui la Facoltà unanime lo aveva incaricato.

Tali i ricordi e gli affetti che il destino sembra aver raccolti a convegno, in quest'ora in questa sede, nell'animo mio. E non ho parlato degli amici, dei cari compagni che, a stagione fiorita di giovinezza, con me salirono con gioia, con speranza, con fede i gradini del sapere e della esperienza e anche ora vogliono ricordarmi con la loro presenza una estimazione e un affetto che non è venuto meno col tempo e con la distanza.

Per tutto questo Voi comprendete che la espressione della gratitudine e della commozione che tutto mi pervade, non è abituale concessione alla consuetudine, ma risponde a sentimenti che traggono la loro origine nel più profondo del cuore.

E permettete che io ricordi qui ancora la Facoltà Medica della Università di Modena, che chiamandomi prima come incaricato e poi come titolare alla cattedra di Patologia Medica, mi diede il battesimo della carriera accademica. Resterà per me indelebile il ricordo delle non comuni soddisfazioni raccolte nella mia città natale, e agli amici che con lusinghiera amabilità hanno voluto portarmi qui il loro augurio, mando il più grato e affettuoso saluto.

* * *

Il concetto di anemia in diretto rapporto con un difetto, o quanto meno con modificazioni patologiche delle secrezioni interne, non è nuovo in ematologia, e già risulta adombrato nella osservazione di anemie di vario grado riscontrabili nelle più varie forme di endocrinopatie, come ad esempio nel mixedema, nel morbo di

Addison, ecc. Ma l'esempio classico di un'anemia definita dipendente da alterata secrezione ormonica è stata per lungo tempo la clorosi, finchè in questi ultimi anni lo stesso concetto si è meglio definito e precisato con le nuove concezioni sulla origine ed evoluzione dell'anemia perniciosa criptogenetica di Biermer.

La discussione intorno all'origine della clorosi è ancora aperta, e certamente concetti ancora oggi molto autorevolmente tenuti in onore devono essere sottoposti a revisione. E non accenno neppure a quelli definitivamente sorpassati.

La concezione oggi universalmente accolta nei suoi capisaldi fondamentali è quella di v. Noorden, che Naegeli ha fatta sua, ampliandola e arricchendola con contributi importanti e certamente originali, per quanto non sempre accettabili.

Il concetto fondamentale di v. Noorden, che al centro del complesso problema della origine della clorosi debba trovarsi un'insufficienza della secrezione ovarica, forma il fulcro intorno al quale si sono svolte le osservazioni e le ricerche successive, che ne hanno allargato la portata, completandone la palese insufficienza.

L'osservazione base che giustifica questa concezione è quella che riguarda la costanza con la quale la malattia si svolge esclusivamente nella donna e il suo inizio è più o meno palesemente riconducibile all'epoca della pubertà. E questo vale anche per le così dette clorosi tardive, in cui una anamnesi compiutamente accurata mette costantemente in chiaro i segni della malattia, sia pure in forma lieve, fin dall'adolescenza. Si tratta dunque di forme recidivanti ad inizio precoce.

Si è molto parlato di clorosi nel sesso maschile. Senza indugiare sopra una questione che appare ormai sorpassata, mi limiterò a ricordare che una rigorosa disamina delle osservazioni di pretesa clorosi maschile permette di affermare che la dimostrazione di una tale evenienza è finora mancata.

Si può dunque ritenere dimostrato che la clorosi è una malattia esclusiva del sesso femminile e che si manifesta all'epoca della pubertà.

A questo fatto fondamentale si sono aggiunte osservazioni di dettaglio collaterali. Il primo fatto che ha colpito gli osservatori a questo riguardo, è stato la

grande frequenza con la quale nelle clorotiche si verificano fatti dismenorroici, che talvolta possono raggiungere il grado di vera amenorrea. Per avere un'idea della frequenza e dell'entità di tali turbe, basta tener presenti i risultati delle osservazioni di Hoppe-Seyler, il quale ha tenuto conto comparativamente della quantità di sangue perduto nelle singole mestruazioni da donne sane e da donne clorotiche, nelle stesse condizioni. Egli ha così rilevato che la quantità di sangue perduto in ogni ricorrenza mestruale oscilla tra 26 e 52 cmc. nella donna normale, mentre varia da 5 a 29 cmc. nelle clorotiche, con un divario evidente e considerevolissimo.

Osservando però bene questi stessi risultati è facile notare che i limiti più alti riscontrati nelle donne clorotiche si confondono e si sovrappongono con quelli più bassi riscontrati in soggetti normali. Ciò dimostra come la correlazione tra dismenorrea e clorosi non è nè necessaria nè costante.

Un'altra osservazione che ugualmente ha colpito i primi osservatori concerne la grande frequenza con la quale nelle clorotiche si osserva *fluor albus*. Questo fatto si verifica con grande frequenza, e forse anzi costantemente, salvo remissioni e scomparsa quando la malattia abbia tregua o guarisca definitivamente.

Tutti questi fatti però non hanno un gran valore dimostrativo rispetto alla questione dell'origine ovarica della clorosi, in quanto si tratta non propriamente di disturbi che interessano la secrezione interna ovarica, ma di fatti che appaiono legati piuttosto al complesso fenomeno della ovulazione o allo stato generale delle malate. L'importanza di questi fatti deriva piuttosto dalla supposizione di un sinergismo funzionale, che in realtà la clinica e la patologia sperimentale concordemente dimostrano molto comuni in organi a funzioni multiple, specie se si tratta di organi a secrezione interna.

Maggiore importanza riveste senza dubbio la osservazione di un certo grado di ipoplasia genitale, specialmente un deficiente sviluppo delle ovaie, che è stato ugualmente rilevato fin dai primi osservatori. Ma anche questo fatto non deve essere sopravalutato, in quanto è noto come non vi sia sempre uno stretto rap-

porto tra l'attività secretiva di una ghiandola a secrezione interna e il suo sviluppo volumetrico.

Tuttavia un tale fatto, pur con le dovute riserve, riveste senza dubbio maggiore importanza dei precedenti, in quanto costituisce il substrato anatomico della dottrina sulla origine ovarica della clorosi, anche se la insufficienza di nozioni precise sulla istologia delle ovaie in queste condizioni non ci consentano affermazioni più precise.

Ma senza dubbio la maggiore importanza a questo riguardo hanno le osservazioni che dimostrano nelle clorotiche quelle alterazioni somatiche che sulla guida delle osservazioni cliniche e sperimentali possono essere interpretate come dovute a reale insufficienza di secrezione interna ovarica. E' merito di Naegeli, come è noto, di avere dimostrato e illustrato questi fatti. Tra i quali il più appariscente e il più dimostrativo, per quanto non costante (il Naegeli ne valuta la frequenza al 75 %), è quello che concerne lo sviluppo somatico delle clorotiche in confronto delle loro sorelle non clorotiche. E' stato notato che lo sviluppo osseo di tali soggetti è manifestamente maggiore, e che i lineamenti presentano alcunchè di mascolino specialmente per il disegno più marcato delle arcate zigomatiche e sopraorbitali, per il maggiore sviluppo del torace, ecc.

La constatazione di queste note di mascolinismo fatta dal Naegeli era sfuggita ai precedenti osservatori, e anzi non ha mancato di recare sorpresa, in quanto sembrava pacifico che le caratteristiche somatiche delle clorotiche corrispondessero piuttosto a quelle segnalate dal Tandler: statura piuttosto piccola, gambe corte, deficienza di pigmento cutaneo, cute sottile e trasparente onde l'aspetto roseo delle guance, ecc. E tuttavia l'osservazione di Naegeli trova senza dubbio conferma in un notevole numero di casi, come io stesso ho potuto constatare. Senza dubbio però una parte non indifferente di queste malate non presenta alcun segno di mascolinismo, ma invece dimostra piuttosto le note somatiche segnalate dal Tandler. Ciò non contrasta per altro con la dottrina, in quanto il diverso comportamento dello sviluppo corporeo può essere interpretato ugualmente sia col grado diverso della deficienza funzionale ovarica, sia pensando al vario gioco delle inter-

ferenze funzionali di altre ghiandole a secrezione interna durante il periodo della maggiore crescenza, vale a dire nella pubertà.

E così eccoci giunti a parlare delle varie altre manifestazioni endocrinopatiche osservabili nella clorosi. Già si è accennato alla deficienza di pigmento cutaneo e la scarsa tendenza a formarne sotto stimoli adeguati, ciò che vien messo in rapporto con una ipersecrezione adrenalinica, dunque con una alterata funzionalità dei surreni. Non meno evidente è lo sviluppo abbondante del tessuto adiposo, ciò che fa pensare, oltre al disgenitalismo, all'ipotiroidismo e verosimilmente anche a turbe della funzione ipofisaria. E se si pone mente agli inattesi rapporti in questi ultimi anni messi in luce tra funzioni genitali e funzioni ipofisarie non si può non rimanere sedotti dal concetto che tra le due alterazioni esista un nesso causale. E sarà certamente di grande interesse verificare nei prossimi anni l'attendibilità di questa ipotesi.

Siamo così insensibilmente giunti a rilevare nella clorosi una sindrome pluriglandolare: ovarica, surrenale, tiroidea, ipofisaria, per non accennare che alle più appariscenti.

Si dovrà dunque ammettere una alterazione primitiva pluriglandolare? Qualcuno pensa infatti che così sia realmente. Ma è però ovvio ammettere che un'alterazione pluriglandolare non è necessariamente legata a un processo morboso unico che colpisca tutte le ghiandole relative. Le correlazioni esistenti tra i diversi apparati ghiandolari rendono ragione del fatto spesso constatato nelle varie forme di endocrinopatie in cui la alterazione primitiva di una di tali ghiandole condiziona l'alterazione funzionale e finanche alterazioni morfologiche delle altre. Così nel caso nostro si può ritenere col Naegeli che primitiva sia l'alterazione ovarica, mentre secondarie sono le altre deficienze. Più precisamente pensò il Naegeli che nelle clorotiche lo sviluppo delle ghiandole sessuali avvenga lentamente e incompletamente. La insufficienza funzionale ovarica che ne deriva porta una disarmonia in una serie di altri organi, specialmente nelle altre ghiandole a secrezione interna, alle quali vengono a mancare gli stimoli normalmente apportati dagli ormoni ovarici. Di qui la

disarmonia delle correlazioni organiche interne e l'origine della sindrome pluriglandolare che ne consegue e che caratterizza la clorosi.

La clorosi è dunque una malattia complessa in cui l'anemia figura come il sintoma più appariscente e di gran lunga più importante, ma non è certo tutta la malattia. Afferma anzi un ematologo della autorità del Morawitz che la clorosi può sussistere ed essere anche riconosciuta clinicamente senza che sia ancora manifesta anemia di sorta. Ciò che per altro è contestato, si può dire, dalla universalità degli altri ematologi.

Comunque sarebbe di grandissimo interesse vedere ora in che modo l'anemia clorotica possa essere messa in rapporto con la deficienza di secrezione ovarica. E dobbiamo confessare che il problema rimane molto oscuro. Tuttavia ci possiamo riferire a quanto fin qui è stato detto, da cui risulta in modo sufficientemente plausibile che la malattia sta veramente in rapporto con una deficienza di funzione ovarica, che condiziona alla sua volta una disarmonia pluriglandolare. Il sintomo anemia deve dipendere o dal concorso di queste disarmonie o da qualcuno solamente dei fattori componenti. Ma non risulta che alcuna delle ghiandole chiamate in causa, nè dal punto di vista clinico nè da quello della fisiologia sperimentale, eserciti una diretta funzione sulla emopoiesi; e perciò l'ipotesi di una deficienza monoglandolare nel determinismo dell'anemia clorotica appare grandemente improbabile. L'ipotesi invece di una deficienza di stimoli generici che incida al pari che sopra altri organi anche sul midollo osseo, appare più plausibile ed in certo modo più consona coi caratteri dell'anemia clorotica. La quale, come è risaputo, è essenzialmente un'anemia da deficienza di attività rigenerativa, senza intervento di altri fattori anemizzanti comuni in altre forme di anemia. Così non vi sono indici di distruzione globulare esagerata, ma invece segni evidenti di scarsa attività rigenerativa, che porta a un bilancio scadente nei rapporti tra neoformazione e distruzione normale di globuli rossi, ciò che forma la ragione essenziale dell'origine ed evoluzione dell'anemia clorotica.

Con questi cenni sommari io penso di aver reso sufficientemente conto dello sviluppo della concezione

emessa da v. Noorden e da Naegeli sulla origine della clorosi, oggi nei suoi capisaldi essenziali accettata universalmente.

Questa concezione però, nei limiti entro i quali io l'ho fin qui esposta, è soltanto una concezione patogenetica, ma non ancora eziologica. Devo però avvertire che il Naegeli crede di completare anche da questo punto di vista la stessa dottrina, ammettendo che la speciale alterazione ovarica sia un fatto ereditario, costituzionale. A mio avviso questo punto di vista non può essere accettato, ed ecco perchè.

Voi sapete, e ne fanno fede tutti i clinici ed ematologi di vecchia esperienza, che la clorosi era un tempo malattia frequente, mentre attualmente, da una ventina di anni a questa parte, è diventata una malattia molto rara, anzi una delle più rare forme di anemia. Se così stanno le cose, come poter accordare il concetto della ereditarietà, sia pure a carattere recessivo, con la scomparsa della malattia stessa? Il Naegeli sente il disagio di questa contraddizione e cerca di ovviarvi in due modi.

In primo luogo emette l'ipotesi che l'alterazione ovarica si manifesti per « mutazione ». Senza voler insistere che intanto bisognerebbe dimostrare la sussistenza del fatto in sè e per sè, non si può a meno di rilevare che l'ipotesi di Naegeli si distrugge per sè stessa dal momento che la modificazione assunta dalle ammalate non si è trasmessa per via ereditaria. Non si tratta dunque di mutazione, vale a dire di un carattere acquisito che porta la sua impronta sul plasma germinativo e perciò si trasforma in carattere costituzionale vero e proprio e quindi diventa trasmissibile ereditariamente, ma di una semplice condizione, vale a dire di una alterazione acquisita banale e non trasmissibile, che non merita per nulla la dignità di mutazione.

Il Naegeli cerca in secondo luogo di svalutare l'importanza del fatto in discussione, vale a dire la diminuita frequenza della malattia. Egli ritiene che la più gran parte dei casi di clorosi una volta diagnosticati come tali fossero invece anemie secondarie a tubercolosi, a ulcera gastrica o duodenale, ecc. Senza dubbio c'è del vero in questa affermazione: segnatamente molte ulcere duodenali passavano inosservate, e molte forme

di tubercolosi profonda, segnatamente da diffusione ematogena, erano misconosciute. Ma anche facendo largo posto a questi errori, non pare ragionevole di negare fede al convincimento di clinici ed ematologi di indiscussa esperienza e di valore universalmente riconosciuto, e certamente in grado di fare la giusta parte anche agli errori propri. Infine si deve anche rilevare che non senza meraviglia vien fatto di osservare che lo stesso Naegeli fino a pochi anni fa, vale a dire nelle prime quattro edizioni del suo Trattato, ammetteva il fatto, o per lo meno non lo negava, e soltanto nell'ultima edizione crede di dover fare i rilievi di cui stavo parlando.

Non si ha dunque motivo di negare che la clorosi non sia stata realmente una malattia frequente e che soltanto nell'ultimo ventennio sia diventata molto rara. Questa stessa constatazione a nostro avviso fa scartare il concetto che la ereditarietà, la costituzione sia il fattore eziologico fondamentale. Tutt'al più si può ammettere che fattori costituzionali possano aver valore di fattori predisponenti, come accade dal più al meno per tutte le malattie organiche. Ma non è la stessa cosa.

Ma se i fattori endogeni non hanno il valore di fattori determinanti della clorosi, quali saranno dunque i fattori che condizionano la malattia?

Bisogna riconoscere che non si può oggi dare una risposta attendibile a questa domanda. Tuttavia si può dire che le cause prime della clorosi devono essere ricercate in uno o più fattori ambientali che nell'ultimo ventennio sono venuti meno o grandemente diminuiti. Tra questi molti ne sono stati incolpati: la miseria, l'urbanesimo, gli ambienti chiusi e male aereati, ecc. Elementi tutti di qualche valore come fattori favorenti ma non determinanti della malattia, perchè questa si manifestava anche nelle classi ricche, e le privazioni non sono certo mancate durante la grande guerra, e perchè la immigrazione dalla campagna nella città non è certo diminuita negli ultimi tempi, e perchè ancora oggi troppa gente abita ambienti umidi e malsani senza andare incontro alla clorosi.

Io perciò scarterei tutti questi fattori dal novero delle cause determinanti della clorosi. Vi è però un altro fattore, al quale non saprei negare valore, al quale

anzi sarei tentato di ascrivere un valore considerevole. Voglio alludere all'influenza dell'abbigliamento, che nelle donne, e precisamente nelle nuove generazioni, si è profondamente evoluto. Ho detto abbigliamento, evitando intenzionalmente di restringere l'osservazione al solo fatto del busto allacciato o simili, senza per altro volere escludere che l'abbandono di questo cilicio non abbia rappresentato l'allontanamento della causa più importante.

Sarebbe ora da discutere con quale meccanismo l'abbigliamento anti-igienico possa influire sullo sviluppo degli organi genitali della donna. E' una risposta che non si può dare. A meno non ci si voglia contentare di pensare che un complesso di condizioni, in primo luogo l'abbigliamento, poi le altre sopra ricordate, abbiano potuto variamente influire sullo sviluppo dei diversi organi, specialmente di quelli all'inizio della loro evoluzione, quali quelli genitali nel periodo della pubertà.

In complesso si deve riconoscere che se la patogenesi della clorosi con la dottrina di v. Noorden e Naegeli, che io ritengo accettabile, è stata in buona parte sufficientemente chiarita, il problema eziologico invece presenta ancora evidenti oscurità. Questa oscurità però non può infirmare la concezione patogenetica, documentata da elementi di così evidente significato da non potere essere truscurati. Non si può però nascondere che alla stessa concezione si possono muovere serie obbiezioni. E in primo luogo questa: perchè la clorosi risente tanto favorevolmente l'azione del ferro, tanto che la somministrazione del ferro è diventata per tutti il trattamento di elezione, mentre la cura opoterapica non ha avuto la stessa fortuna?

Queste obbiezioni non sembrano per altro insuperabili, almeno allo stato attuale delle nostre nozioni in materia. Certamente non contrasta con la dottrina la efficacia del ferro, poichè nulla vieta di pensare che la sua energica azione stimolante la funzione emopoietica non possa aver ragione della insufficienza degli adeguati stimoli normali agenti nello stesso senso, e possa in qualche modo compensarli. E questo si comprende anche più agevolmente se si accoglie il concetto poco anzi esposto circa l'insufficienza di stimoli generici sul midollo osseo all'origine dell'anemia clorotica.

Più seria può apparire a prima vista l'obbiezione circa la mancata, o meglio non provata azione dei preparati ovarici nella cura della clorosi. Ma si deve osservare che le nozioni più precise intorno all'azione di tali ormoni sono state acquisite in questi ultimi anni, e poichè siamo in questo campo ancora in via di evoluzione, sarebbe certo prematuro esprimere allo stato attuale dei fatti un giudizio definitivo, molto più che manca o è estremamente scarso il materiale clinico. Tuttavia, teoricamente, la somministrazione di ormoni ovarici sembrerebbe la terapia di elezione della clorosi. Non bisogna però dimenticare che per soddisfare a tutte le esigenze della teoria, dovrebbe la sua applicazione incominciare al momento dello sviluppo, e non ad alterazioni stabilite. Sarebbe come pretendere di applicare le irradiazioni ultraviolette e la somministrazione di vitamina D nel rachitismo quando già si fossero stabilite lesioni permanenti.

Più grave appare l'altra obbiezione circa la mancata comparsa della clorosi in donne in cui per malattia od altro venne a mancare lo sviluppo delle ovaia. Ma anche questa obbiezione non deve essere sopravalutata. La clorosi non è una sindrome da assenza di funzione ovarica, bensì da deficienza della stessa funzione, e prende origine per un complesso di fattori tra loro concorrenti che difficilmente possono essere realizzati altrimenti che nelle condizioni nelle quali la malattia si verifica naturalmente.

Per tutte queste ragioni però, per quanto la dottrina dell'origine ovarica della clorosi sia basata sopra una base di fatti bene accertati, non si può negare che presta il fianco a serie obbiezioni, le quali se appaiono una per una più o meno facilmente superabili, tuttavia, nel loro complesso, consigliano, nonostante tutto, molta prudenza nel concludere in modo definitivo sulla sua attendibilità.

Nella concezione sommariamente esposta sull'origine della clorosi il concetto di anemia da carenza ormonica, vale a dire da irregolare e difettosa emopoiesi per mancanza di adeguati stimoli di natura ormonica normalmente regolanti i processi emopoietici nell'individuo normale, appare sufficientemente definita. Se mai in-

completa e non senza lacune potrà apparire la dimostrazione dei fatti concorrenti a documentarla.

Più persuasiva apparirà questa stessa dimostrazione nel caso dell'anemia perniciosa criptogenetica.

Il concetto che anche l'anemia perniciosa sia dovuta a carenza ormonica si è imposto alla osservazione di tutti per forza di cose con l'avvento della opoterapia epatica nel trattamento della malattia.

Ricordiamo brevemente la origine e consideriamone gli effetti sulle manifestazioni della anemia perniciosa.

Nel 1925 il fisiologo Whipple insieme ai suoi allievi eseguì numerose ricerche intorno agli effetti delle più diverse diete sulla rigenerazione ematica nei cani resi anemici per ripetuti salassi. Ne risultò che la somministrazione per via alimentare di alcuni organi si dimostra altamente stimolante della emopoiesi. E' specialmente la somministrazione di fegato, poi quella di rene, di muscoli, ecc., che dimostrano la massima attività stimolatrice della emopoiesi.

Si poteva dedurre da questi risultati sperimentali che nelle anemie secondarie la somministrazione di fegato avrebbe potuto influenzare favorevolmente i processi di rigenerazione. Di fatto un primo tentativo di questo genere fatto praticare dal Whipple non diede praticamente alcun risultato.

Due clinici, Minot e Murphy, ebbero l'idea di provare la dieta di fegato anche nell'anemia perniciosa, vale a dire in una forma di anemia che dal punto di vista teorico, in base ai concetti fino allora prevalenti intorno alla eziopatogenesi dell'anemia perniciosa, poteva apparire la meno indicata a rispondere alla opoterapia epatica. Gli effetti furono invece sorprendenti, e Voi sapete che da questo momento questa malattia fino allora fatalmente letale è divenuta una malattia suscettibile dei più brillanti risultati terapeutici.

Ma se gli effetti della opoterapia epatica sono sommamente interessanti per i risultati pratici, non meno importanti lo sono da un punto di vista generale se si osservano più a fondo e analiticamente nei loro riflessi sulla rigenerazione ematica e sulle manifestazioni caratteristiche della malattia. Voi sapete che il fatto fondamentale che caratterizza l'anemia perniciosa è il

tipo di rigenerazione emopoietica che si compie, più o meno largamente da caso a caso, secondo il tipo megaloblastico. E' questo il tipo di emopoiesi propria di un periodo relativamente precoce dello sviluppo embrionario, e che a poco a poco cederà il posto al tipo di emopoiesi normoblastico definitivo.

Orbene gli effetti della opoterapia epatica nell'a. perniciosa quali ci appaiono dallo studio del sangue periferico, si riflettono in primo luogo su questo tipo di emopoiesi. A una tumultuosa immissione in circolo di elementi di tipo megaloblastico, megaloblasti e sopratutto megalociti, che si manifesta generalmente entro la prima settimana di cura, succede ben tosto un cambiamento di scena. I megalociti diminuiscono rapidamente e in loro vece è facile osservare la presenza in circolo di un numero crescente di normociti in parte ancora con segni di immaturità. Si direbbe insomma che la dieta epatica ha per effetto immediato di sgomberare il campo dagli elementi anormali già formati nel midollo osseo provocandone la immissione in circolo, ed esponendoli in tal modo a una rapida distruzione, e quindi di stimolare elettivamente la emopoiesi normoblastica. In altre parole all'esame del sangue periferico si sorprendono i segni della inibizione dell'emopoiesi megaloblastica patologica e quelli della stimolazione della rigenerazione normoblastica normale. Si assiste dunque a una regolarizzazione della emopoiesi secondo il tipo fisiologico.

A mio avviso è questa la caratteristica fondamentale della influenza della opoterapia epatica nell'a. perniciosa. Ciò non significa chiudere gli occhi davanti agli altri effetti, ma soltanto considerarli sotto l'aspetto di fenomeni secondari. Tra questi in primo luogo la diminuzione della emolisi, che da qualche parte si è voluta considerare, a torto secondo il mio parere, come il fatto fondamentale. La emolisi diminuisce rapidamente e ritorna quasi sempre alla norma perchè la qualità degli elementi messi in circolo, i globuli rossi normali, più non si prestano a una rapida distruzione per parte delle azioni emolitiche normali o patologiche, come è invece il caso dei megalociti. Qualche volta anzi segni di iperemolisi perdurano a lungo anche a guarigione clinica avvenuta, e ciò è

probabilmente da mettere in rapporto con la esagerata funzione degli organi emocateretici in giuoco in alcuni di questi stessi soggetti, onde aumentata emolisi anche con globuli rossi normalmente resistenti.

Non mi soffermo sulle modificazioni ematiche che riguardano la serie bianca, limitandomi ad accennare che di regola, di pari passo con le modificazioni a carico della serie rossa, le varie forme di granulociti e le piastrine tornano alla norma o si avvicinano più o meno alla norma.

Se gli effetti della dietoterapia epatica sono praticamente costanti sulla emopoiesi e portano alla scomparsa della anemia o al suo miglioramento, qualche volta fin anche a una iperglobulia, non altrettanto può dirsi per gli altri sintomi della malattia: quelli dell'apparato digerente e specialmente quelli spinali.

Quanto ai primi è anzi tutto da osservare che l'achilia gastrica suole permanere costantemente, e soltanto in casi del tutto eccezionali si è visto dopo lungo tempo un parziale ritorno della secrezione gastrica verso la norma.

Gli altri sintomi invece, segnatamente quelli intestinali come le diarree, ecc., e i segni soggettivi e obbiettivi della glossite, cedono prontamente almeno nella enorme maggioranza dei casi, secondo la nostra esperienza, che che ne sia stato detto in contrario, specialmente dal Naegeli. In complesso dunque dei sintomi a carico dell'apparato digerente soltanto l'achilia resiste alla terapia.

Dobbiamo ora prendere in considerazione il terzo elemento della triade sintomatica che caratterizza la malattia, vale a dire i fatti di origine spinale.

Sui sintomi nervosi nella anemia perniciosa era stato da lungo tempo richiamata l'attenzione, ma la importanza e la frequenza di questi fatti è stata posta in grande rilievo soltanto in questi ultimi anni.

Si tratta di lesioni che colpiscono con grande preferenza i cordoni posteriori, più raramente altre parti del midollo spinale o dell'encefalo.

La loro frequenza è variamente valutata dai diversi osservatori. Qualcuno la fa salire fino al 90 %, includendovi anche quelle forme in cui la sintomatologia clinica si limita a qualche parestesia.

Non mi risulta che in Italia siano state comunicate statistiche sulla frequenza e sulla entità delle manifestazioni nervose nella perniciosa all'infuori di quelle del Micheli che le valuta a circa il 20 %. Ed io non nascondo che si resta alquanto sorpresi nel vedere annunciate le alte percentuali riscontrate specialmente in Svizzera e in Germania. Noi eravamo abituati a considerare come eccezionali tali manifestazioni, ma è anche vero che non prendevamo in considerazione che le sindromi più appariscenti, segnatamente le forme tabetiformi. Negli ultimi anni, messi sull'avviso dai rilievi sopra accennati, la nostra attenzione si è fatta più vigile, e la constatazione di disturbi nervosi nella perniciosa si è fatta effettivamente più frequente. Ma siamo ben lungi dalle alte percentuali sopra enunciate. Secondo la nostra impressione le forme nervose conclamate nella perniciosa non sorpassano il 10 % e potranno raggiungere il 20 - 25 % se vi si includono le forme con disturbi appena accennati. Non è tenuto calcolo degli ammalati che eventualmente possono avere accusato soltanto qualche parestesia o simili, perchè disturbi del genere possono essere appannaggio comune di molte altre malattie oltre che della perniciosa.

Rientrando ora nel nostro argomento dobbiamo vedere quali effetti ha su tali disturbi la dietoterapia epatica.

Le opinioni sono anche in questo campo discordi. Accanto ad alcuni ematologi, tra cui il Naegeli, che affermano la terapia epatica senza alcun effetto sui sintomi nervosi, altri ritengono che per quanto incostante e limitato un evidente miglioramento si manifesta in molti casi di forme nervose di perniciosa.

Il nostro avviso è che senza dubbio la sindrome nervosa si dimostra resistente di fronte alla terapia più di qualsiasi altra, eccettuata la achilia gastrica, e che qualche volta persino peggiora, ma senza dubbio abbastanza frequentemente anche migliora sensibilmente. E' la stessa conclusione alla quale del tutto recentemente giunge anche il Bremer, il quale, esaminando i risultati comunicati da circa 30 ricercatori diversi su questo argomento, ha trovato che mentre la metà negano qualsiasi beneficio sui sintomi nervosi della perniciosa in seguito alla cura epatica, altret-

tanti ne affermano sicuri vantaggi nel senso di miglioramento dei sintomi e fin'anche di scomparsa di tutti i sintomi.

Questo diverso comportamento dei vari sintomi della perniciosa di fronte alla terapia epatica ha una evidente importanza per la interpretazione del meccanismo di azione della terapia stessa. E questo meccanismo d'azione dobbiamo ora prendere in esame.

L'opinione prevalente, alla quale aderiamo pienamente, è quella che considera la dietoterapia epatica come una terapia sostitutiva. Col fegato fresco viene somministrato ai malati un principio che in essi è venuto a mancare, e la sua mancanza ha portato lentamente a quel disordine della emopoiesi che è caratteristico della anemia perniciosa. Senza questo principio la emopoiesi ha perduto la giusta strada ed è in qualche modo come ritornata sui suoi passi raggiungendo quel tipo di emopoiesi che normalmente nell'embrione si verifica quando ancora l'abbozzo dell'apparato digerente non si è convenientemente sviluppato, e sopra tutto non ha ancora cominciato a funzionare integralmente. Ma dopo questo stadio, sotto l'influenza della attività regolatrice del tratto digerente, la emopoiesi viene indirizzata verso il tipo normoblastico, e si mantiene tale per tutta la vita. Questo equilibrio può venire rotto soltanto quando una causa morbosa qualsiasi porti alla abolizione o alla compromissione di questa funzione regolatrice dell'apparato digerente. E' quello che si verifica nell'anemia perniciosa, e si comprende agevolmente come la malattia possa venire eliminata qualora dall'esterno vengano somministrati all'organismo quei principi che gli sono venuti meno, e che sono contenuti in copia sufficiente nel fegato e nello stomaco fresco così dell'uomo come degli animali.

Vediamo intanto come questa dottrina possa trovare giustificazione con quanto la osservazione clinica mette in rilievo negli ammalati di anemia perniciosa, per poi considerare le critiche che a questo punto di vista possono essere rivolte.

Le prime alterazioni che si verificano nella perniciosa sono localizzate nell'apparato digerente e si estendono a gran parte di esso. Sono specialmente le alterazioni della parete gastrica, alterazioni a tipo

infiammatorio e degenerativo, che condizionano l'achilia gastrica, praticamente costante, che si verificano precocemente, a volte persino molti anni avanti la comparsa di ogni altro segno della malattia. Anche le alterazioni ugualmente infiammatorie e degenerative che si verificano a carico del cavo orale, e specialmente della lingua, la cosidetta glossite di Hunter, sono abitualmente precoci e si accompagnano a una alta percentuale dei casi di perniciosa. Con uguale frequenza si verificano lesioni a carico dell'intestino. La natura di tali alterazioni è stata veramente discussa, e da qualche parte si nega persino che esistano alterazioni anatomiche di sorta. La frequenza però delle turbe funzionali, come le diarree, il meteorismo, la dolenzia, ecc., stanno a dimostrare che anche il tratto intestinale partecipa più o meno largamente alla sofferenza del tubo digerente, qualunque possa esserne il substrato anatomico.

Di tutte queste alterazioni e delle turbe funzionali che ne derivano, quelle gastriche sono quelle che maggiormente interessano non solo per la loro entità e costanza, ma per il significato che vengono ad assumere per l'interpretazione della patogenesi della perniciosa. E' ora il momento di illustrare questo punto capitale della questione. Finora ho sempre fatto menzione del fegato come dell'organo che contiene in maggior copia la sostanza attiva antiperniciosa scoperta dal Wipple e applicata così brillantemente alla patologia umana di Minot e Murphy. Orbene successivamente è stato dimostrato da Castle, Locke, Townsend, Sharp, Sturgis, Isaac, e confermato universalmente, che la stessa sostanza attiva contenuta nel fegato e negli estratti epatici è ugualmente contenuta, e in copia anche maggiore, nello stomaco fresco e negli estratti che se ne possono trarre. La illazione che si può dedurre da questo fatto è facilmente comprensibile ed intuitiva. Il principio attivo si forma in realtà nella parete gastrica, e da questa viene convogliato al fegato che lo immagazzina e lo ridistribuisce all'organismo a seconda delle esigenze, stimolando la emopoiesi normoblastica e inibendo quella megaloblastica. Questa la ragione per la quale nel fegato si ritrova in maggior quantità che negli altri organi, a parte la parete gastrica.

Nella anemia perniciosa invece questa funzione gastrica viene profondamente lesa o abolita, in conseguenza delle alterazioni sopra accennate, si ha insufficienza di questo principio emoregolatore, e la funzione midollare non è più regolata secondo la norma ed è quindi possibile un ritorno alla ematopoiesi embrionale megaloblastica. Ammettendo questo ciclo di formazione e di azione del principio antipernicioso regolatore della emopoiesi, non è necessario di ammettere lesioni epatiche, che di fatto non sono rilevabili nella perniciosa, eccetto che nei periodi avanzati, evidentemente per fatti degenerativi secondari.

Una serie importante di ricerche è stata rivolta alla soluzione del problema della natura di tale principio, e in primo luogo allo scopo di isolarlo allo stato di purezza. Si comprendono gli sforzi dei biologi in questo senso, in quanto soltanto con la conoscenza della sostanza attiva si potrà passare dallo stadio delle opinioni più o meno bene ragionate a quello della obbiettività dei fatti indiscutibili. Purtroppo però fino ad oggi tutta questa mole di ricerche non si può dire che abbia portato a risultato conclusivo. Ciò che non vuol dire che siano state infruttuose, poichè hanno dimostrato e sempre più confermato che le proprietà della sostanza attiva antiperniciosa contenuta nello stomaco e nel fegato si sovrappongono a quelle proprie delle sostanze ormoniche conosciute. E non è evidentemente questo l'ultimo argomento in favore della natura ormonica del principio antipernicioso.

In complesso quello che appare bene accertato è che una sostanza con le proprietà delle sostanze ormoniche si trova nella parete gastrica e secondariamente nel fegato, ed è capace, somministrata agli ammalati di anemia perniciosa, di far rientrare nella norma la rigenerazione emopoietica che in questi malati risulta deviata verso la emopoiesi embrionaria, portando in tal modo alla correzione dei sintomi caratteristici della malattia.

Bisogna ora vedere come corrispondano alla concezione della origine da carenza ormonica della perniciosa i risultati che si verificano con la opoterapia a carico dei vari sintomi.

Non insisterò sul meccanismo d'azione del principio antipernicioso nel regolare la normale ematopoiesi.

Per quanto riguarda la sintomatologia a carico dell'apparato digerente e le alterazioni anatomiche che formano la base della sintomatologia stessa, non avrei ugualmente altro da aggiungere se da qualche parte, e specialmente dal Naegeli, non si fosse insistito nello svalutare gli effetti dell'opoterapia epatica nella sintomatologia a carico del tubo digerente. Ad esempio afferma il Naegeli che quasi mai si nota una regressione della glossite. Io devo invece dire, e con me numerosi altri osservatori, che ho sempre visto scomparire, e il più delle volte rapidamente, i segni obbiettivi e soggettivi della glossite, e la lingua riacquistare il suo aspetto e la sua rugosità normali per il riformarsi della mucosa e delle papille, come ho sempre visto scomparire rapidamente le diarree altrimenti così difficilmente influenzabili, per quanto da un punto di vista puramente dietetico la somministrazione del fegato non sia da ritenere l'alimento più adatto.

Resta, è vero, l'achilia gastrica. Ma questo fatto non deve recare alcuna meraviglia. Se scomparisse l'achilia, e le funzioni note e ancora mal note dello stomaco e dell'intestino ritornassero alla norma perfetta, guarirebbe definitivamente anche la perniciosa, mentre invece la malattia riprende più o meno prontamente con la cessazione della somministrazione di fegato, di estratto di fegato, o di stomaco. Si verifica insomma anche con la opoterapia antiperniciosa una analogia perfetta con quanto si osserva nelle altre terapie sostitutive. Come la insulina non modifica lo stato del pancreas nel diabete, o la tiroxina non modifica la tiroide nel mixedema, ecc., così nella anemia perniciosa la somministrazione del fegato o dello stomaco freschi o dei relativi estratti non modificano lo stato della parete gastrica.

Il lato meno chiaro della questione è quello che riguarda il comportamento dei sintomi nervosi.

Per quanto non manchino i casi di remissione di tali sintomi, tuttavia è innegabile che molte volte non risentono alcun giovamento e quel che è peggio alcune volte persino peggiorano, mentre gli altri sintomi, segnatamente ematologici, sono del tutto regrediti. Di

qui il Naegeli trae la conclusione che dunque il principio antipernicioso non agisce sulla malattia, ma soltanto sopra alcuni sintomi, anzi esclusivamente sui sintomi ematologici. Se si trattasse veramente di una malattia da carenza ormonica la somministrazione dell'ormone mancante dovrebbe influenzare tutti i sintomi e non alcuni soltanto. In realtà noi abbiamo visto che d'abitudine scompaiono anche i segni della glossite e della enterite, e abbiamo detto che cosa si debba pensare circa la persistenza della achilia gastrica. Quanto ai sintomi nervosi questi ci sembrano ancora poco noti, anzi in gran parte oscuri per quanto riguarda la loro origine e fin anche per quel che riguarda il loro substrato anatomico. Non è ad esempio da escludere che le lesioni nervose non vadano di regola incontro a regressione perchè queste alterazioni, una volta costituite, assai difficilmente possono andare incontro a regressione e proseguono fatalmente, come varie analogie in altri campi della neuropatologia stanno a dimostrare. In complesso, per quanto la mancata regressione dei sintomi spinali rappresenti la obbiezione più seria e non del tutto superata contro il concetto che l'anemia perniciosa sia riconducibile a insufficienza di funzione ormonica del tratto gastro-intestinale, tuttavia non ci sembra tale da apparire insuperabile e da farci chiudere gli occhi davanti alla evidenza di tanti altri fatti.

Fra l'altro sarà assai istruttivo di vedere come si modificheranno i sintomi sia nervosi che gastrointestinali nelle forme di perniciosa gravidica e da botriocefalo, nelle quali pure non mancano abitualmente gli stessi sintomi, e il fatto è di per sè assai significativo sia col trattamento causale — eliminazione del parassita e interruzione della gravidanza — sia con la opoterapia. In questo campo le osservazioni sono per vero del tutto insufficienti per trarne quasiasi illazione.

Un'altra obbiezione al concetto che la dietoterapia epatica agisca in via sostitutiva, si è voluta vedere nel fatto che nelle forme di anemia perniciosa da cause note, come nella perniciosa gravidica e in quella da botriocefalo la somministrazione di fegato o di stomaco fresco porta ad effetti altrettanto brillanti

quanto nella forma criptogenetica di Biermer. Io non ho esperienza personale sulla perniciosa da botriocefalo; ma per quanto riguarda la forma gravidica, devo dire che i risultati della opoterapia qualche volta almeno sono assai modesti, per quanto sempre manifesti, tanto che la nuova terapia non ha del tutto eliminato questa condizione dalle indicazioni di interruzione della gravidanza. E la cosa si intende agevolmente pur che si ponga mente alla complessità dei fattori che entrano in azione nella gravidanza e nella intossicazione da botriocefalo. In tali casi realmente è più che probabile che fattori diversi impediscano o ritardino la ripresa degli ammalati anche se la condizione principale di malattia resta eliminata dalla opoterapia.

Ma anche ammettendo, come appare verosimile, che nelle anemie perniciose da gravidanza e da botriocefalo la dietoterapia epatica agisca come nella forma di Biermer, io non vedrei contraddetto il concetto patogenetico della malattia quale è stato esposto, e ne troverei anzi ragione per allargare ancora lo stesso concetto a chiarire, o a lasciar intravvedere una possibilità di chiarificazione, sulla origine non soltanto patogenetica ma anche eziologica della perniciosa in generale.

Nella gravidanza e nella intossicazione da botriocefalo nulla vieta di pensare che accanto a tante altre manifestazioni funzionali ed organiche, ad es. renali, non possano manifestarsi anche alterazioni gastriche, ugualmente transitorie, probabilmente a tipo degenerativo, come di fatto si possono verificare, ma che intanto possono alterare più o meno profondamente quella funzione nella compromissione della quale riteniamo consista la condizione patogenetica fondamentale della perniciosa. Che una tale evenienza si verifichi eccezionalmente, come eccezionalmente si verificano così la perniciosa in gravidanza come quella da botriocefalo, non è da escludere, molto più che anche in tali casi si verificano in una alta percentuale alterazioni nella secrezione esterna del tutto simili a quelle che si osservano nella forma di Bermier, vale a dire l'achilia gastrica. Per tal modo l'azione benefica della terapia epatica in questa forma sarebbe di per

sè assai chiara, e non starebbe affatto in contraddizione con quanto sulla patogenesi della perniciosa siamo venuti esponendo. Potrebbe anzi rappresentare un anello di congiunzione tra la perniciosa di Biermer e le così dette forme di perniciosa da cause note. In tutti i casi si tratterebbe sempre dello stesso meccanismo di azione: una affezione gastrica che incide sulla sua secrezione interna, accompagnata per lo più anche da alterazioni a carico della secrezione esterna. Lo stesso concetto può valere anche per l'anemia perniciosa sifilitica, la quale se appare veramente una rarità quando si considerino soltanto le forme a sintomatologia completa e conclamata, è invece una forma non del tutto rara, specie nella lue congenita, e talvolta nelle forme tardive della lue acquisita, se si considerano anche quei quadri in cui figurano soltanto alcune delle note della perniciosa, segnatamente il valore globulare modicamente aumentato, la discreta macrocitosi, ecc. In quest'ultima forma si osservano spesso altre localizzazioni della infezione luetica, specialmente nella milza e nel fegato, e alterazioni dello stomaco sono denunziate dalla frequenza con la quale si osserva achilia o difettosa secrezione gastrica. Nulla quindi anche in tal caso che contrasti col concetto che anche questa forma possa essere considerata alla stessa stregua delle altre. E lo stesso potrebbe dirsi di quelle che di tanto in tanto vengono descritte quali rarità eccezionali in seguito ad altre malattie infettive, come nel tifo, ecc. Una qualche importanza hanno specialmente le forme di anemie che si riscontrano nel corso della cirrosi epatica, e che presentano spesso qualche nota di perniciosità, segnatamente un certo grado di macrocitosi. Anche in tali casi è suggestivo constatare che spesso troviamo affievolita la secrezione gastrica, ad indicare che qualche alterazione si è instaurata nella compagine dell'organo.

Tutte queste considerazioni fanno dunque pensare che alla base di ogni forma di anemia perniciosa, sia di quelle da causa ignota o criptogenetica di Biermer, sia di quelle così dette da causa nota, gravidiche, da botriocefalo, sifilitiche, ecc., stia una alterata funzione gastrica. E potremmo anche, sempre in via di

ipotesi plausibile, ammettere che l'anemia perniciosa criptogenetica non rappresenti una malattia ad eziologia unica, ma che possa essere prodotta da qualsiasi causa morbosa atta a portare sulla parete gastrica alterazioni tali da essere in grado di alterarne in modo adeguato la secrezione interna. Per tal modo la perniciosa verrebbe in certo modo a decadere dal rango delle malattie autonome, per assumere quello più modesto di espressione sintomatica di una alterazione localizzata nella parete gastrica. E si comprenderebbe così agevolmente come varie possano essere state le cause incolpate della origine della malattia. Non esisterebbe di fatto una causa unica, ma molte cause potrebbero essere in grado di darvi origine.

Siamo così giunti assai lontani da quanto pareva pacifico fino a pochi anni fa. Dal concetto di malattia primitiva del midollo osseo siamo passati a quello di manifestazione sintomatica secondaria di una affezione localizzata in un organo che finora nessuno aveva sospettato avere alcun rapporto con le funzioni emopoietiche. E si stenterebbe veramente a famigliarizzarsi con questo concetto, se la forza dei fatti messi in luce in questi ultimi tempi non fosse tale da imporsi anche alla mente dei più recalcitranti.

Un'altra serie di obbiezioni a questo modo di vedere si possono fare prendendo in considerazione quanto accade in alcune condizioni che compromettono largamente la funzionalità gastrica. Tra queste due specialmente entrano in questione: il carcinoma dello stomaco, che compromette così profondamente la funzione gastrica, e la resezione più o meno ampia dello stomaco che chirurgicamente è stata largamente praticata negli ultimi 20 anni. In realtà può parere strano che nel carcinoma gastrico, od anche nella gastrite che così spesso lo precede, non si verifichi più frequentemente il quadro della perniciosa. Ma è però un fatto che se la secrezione esterna in tal caso è così profondamente compromessa, noi non sappiamo quanto sia invece lesa quella interna. E d'altra parte il fatto che il quadro della perniciosa, raramente completo, più spesso incompleto, qualche volta si verifica nel decorso del carcinoma, sta ad indicare che queste alterazioni esistono e non mancano di portare i loro

effetti anche sul midollo osseo; soltanto passano in seconda linea di fronte agli altri fatti che più direttamente minacciano la vita dei malati.

E ancora si potrebbe pensare che anche in tal caso altri complessi fattori possano interferire in modo da mascherare le turbe emopoietiche che altrimenti potrebbero manifestarsi con maggiore frequenza ed evidenza.

Una conferma della possibilità e complessità di tali interferenze possiamo vedere nel fatto a prima vista inesplicabile, che la insorgenza di un carcinoma gastrico in corso di anemia perniciosa può portare alla scomparsa dei segni ematologici caratteristici della perniciosa. La spiegazione del fatto sta forse in questo: che, almeno al suo inizio, l'insorgenza del neoplasma può portare all'eccitamento anzi che alla inibizione di alcune delle funzioni degli organi che ne sono colpiti, come numerose analogie stanno a dimostrare.

Un'ultima obbiezione può essere vista nella eccezionalità della insorgenza dell'anemia perniciosa in seguito alla resezione gastrica. Ma si deve tener presente che una resezione gastrica, per quanto ampia, è sempre parziale, e può quindi sempre lasciare un margine di tessuto funzionante sufficiente per le normali esigenze dell'organismo. E d'altra parte il fatto qualche volta constatato dell'insorgenza del quadro dell'anemia perniciosa in seguito a gastrectomia chirurgica — ne sono stati segnalati una decina di casi, ma per ovvie ragioni devono essere di più — stanno a provare che anche in tali casi non manca la correlazione di causa ad effetto, e se teniamo presente la regola che dimostrativi sono soltanto i fatti positivi mentre di regola non lo sono quelli negativi, dobbiamo concludere che l'osservazione di queste condizioni risulta piuttosto favorevole che contraria alla dottrina dell'origine gastrica dell'anemia perniciosa.

Non si può convenientemente valutare l'attendibilità di un'opinione o di una teoria se non si considerano anche le eventuali altre opinioni o teorie che a quella si contrappongono. Vediamo dunque anche nel

caso nostro che cosa si contrappone oggi alla dottrina esposta nelle pagine precedenti.

La più importante e forse la sola che meriti di essere ricordata è quella sostenuta con la abituale tenacia dal Naegeli, il quale riattaccandosi alla vecchia concezione già da lui e da molti altri sostenuta prima dell'êra opoterapica della perniciosa, ritiene che la malattia sia determinata da una noxa, una specie di tossina sui generis, molto diversa dalle tossine bacteriche, che colpisce contemporaneamente il midollo osseo, l'apparato digerente e il sistema nervoso. Sulla origine di questa tossina nulla è detto: soltanto si esclude che possa prendere origine dall'intestino. E nemmeno è detto in qual modo agisca sugli organi che ne sono colpiti. Il Naegeli, che ha trovato nella mancata azione della terapia sul sistema nervoso il lato debole della dottrina dell'azione sostitutiva della dietoterapia, ritiene evidentemente meglio fondata negli stessi riguardi la sua dottrina sulla origine tossica della malattia. Egli afferma che l'azione della terapia epatica o gastrica si esplica inibendo l'azione della tossina sul midollo osseo, mentre non ha alcuna azione sulle altre localizzazioni — apparato digerente e sistema nervoso — onde mancato beneficio sui sintomi che ne derivano. In realtà questa che sembra al Naegeli la ragione della superiorità della sua concezione su quella antagonista, è invece il lato più debole e incongruente della sua dottrina. Non si capisce infatti come una sostanza possa inibire l'azione di una tossina o di una noxa di qualsiasi natura nei suoi effetti verso un tessuto o un organo, e mostrarsi al tempo stesso del tutto inattiva verso la stessa noxa quando questa colpisce altri tessuti e altri organi. Per tenersi su un piano di verosimiglianza bisognerebbe che la dottrina del Naegeli prendesse a base della patogenesi dell'anemia perniciosa non già una sola tossina, ma tre tossine diverse, e ammettere che il principio antipernicioso scoperto dal Wipple agisse soltanto sopra una di tali tossine, e precisamente su quella che colpisce il midollo osseo determinando l'anemia caratteristica. Ma anche così intesa la stessa dottrina non mancherebbe di incontrare le difficoltà a cui ho incidentalmente accennato parlando delle obbiezioni

che si possono muovere alla dottrina della natura ormonica del principio antipernicioso.

Nell'ultima edizione del suo Trattato il Naegeli cerca di mettere in onore un concetto verso il quale in altri tempi si era mostrato piuttosto avverso, vale a dire quello relativo alla possibilità che la perniciosa possa avere fondamento in fattori costituzionali ereditari. E riporta le conclusioni di Schaumann, secondo le ricerche del quale la perniciosa figurerebbe familiarmente nell'8 % dei casi, e senza pronunciarsi esplicitamente accarezza l'idea che il fattore ereditario possa stare all'origine della malattia, o per lo meno che la noxa causale trovi il terreno preparato alla esplicazione dei suoi effetti in individui ereditariamente predisposti. Se veramente con ciò il Naegeli vuole intendere che anche nella perniciosa i fattori individuali ereditari abbiano la loro abituale importanza come più o meno accade per tutte le malattie, non vi è certamente nulla da obbiettare: soltanto non si vede come valga la pena di insistervi. Ma se invece si vuole intendere che la ereditarietà abbia il valore di fattore determinante, allora non si può a meno di osservare che della ereditarietà della anemia perniciosa si parla da molti anni, e che l'attenzione degli ematologi non ha mancato di esercitarsi nella ricerca della presunta ereditarietà della malattia senza pervenire a risultati concreti.

In realtà a me sembra che la dottrina del Naegeli meriti di essere ricordata e discussa più per la grande indiscussa autorità che le deriva dal nome del suo più caldo sostenitore che non per la consistenza dei fatti e degli argomenti sui quali è basata.

Sarebbe qui il luogo di ricordare anche i concetti recentemente espressi da Fontès e Thivolle, i quali, in base a presupposti teorici piuttosto faragginosi molto personali hanno espresso l'opinione che l'anemia perniciosa sia la conseguenza della mancata formazione nella digestione di determinati amino-acidi, segnatamente del triptofano e della istidina. E hanno anche gli stessi autori nella clinica di Strasburgo ricercato se la somministrazione di detti amino-acidi fosse in grado di modificare il quadro della perniciosa. I loro risultati sarebbero anche stati favorevoli, ma

i controlli eseguiti in altre cliniche fra le quali in quella di Micheli, non hanno finora sortito alcun effetto apprezzabile. Questa dottrina perciò ha avuto vita breve e non merita più che un breve cenno.

E potrei anche ricordare quanto recentemente è stato comunicato da Castle, il quale avrebbe rilevato che gli stessi effetti che si ottengono con la somministrazione di fegato o di stomaco o dei loro estratti, si possono ugualmente ottenere con la somministrazione di muscolo sottoposto a digestione gastrica. Ma a parte il fatto che le ricerche del Castle meritano ulteriori conferme, sembra intanto che la loro portata resti limitata dal fatto noto che nei muscoli è normalmente contenuto il principio antipernicioso, tanto che nella graduatoria del Wipple il muscolo occupa il terzo posto dopo il fegato e dopo il rene.

Così che anche dal punto di vista della valutazione delle teorie in contraddizione, la dottrina che considera la perniciosa come una malattia da carenza ormonica e la dietoterapia come una terapia sostitutiva resta quella più favorita, poichè in modo semplice spiega e chiarisce il complesso quadro della malattia, senza incontrare obbiezioni che appaiano insormontabili, e sopra tutto rende conto in modo chiaro e convincente dei mirabili risultati della terapia.

Dalla sommaria esposizione di fatti e considerazioni che siamo venuti esponendo, due ci sembrano le conclusioni più salienti che si possono trarre.

In primo luogo il concetto finora timidamente apparso nei testi di ematologia che funzioni ormoniche regolino e armonizzino le funzioni emopoietiche, si impone ormai come un fatto acquisito; e si comprende intuitivamente come da questa premessa fisiologica possano derivare e derivino di fatto evidenti applicazioni alla patologia e alla clinica. I due esempi sopra illustrati ne sono evidente documentazione.

In secondo luogo dobbiamo ormai uniformarci al concetto che la clorosi e la perniciosa, finora generalmente ritenute forme classiche di anemia, siano due malattie assai complesse in cui l'anemia figura semplicemente come una manifestazione sintomatica accanto agli altri sintomi di pari dignità che caratte-

rizzano le rispettive malattie. Logica conseguenza di queste concezioni sarebbe di ascrivere le due malattie, in mancanza di nozioni eziologiche precise a cui subordinare la classificazione, ai gruppi di malattie pertinenti agli organi da cui le stesse malattie traggono la loro origine: la clorosi tra le disfunzioni ovariche o tra le poliendocrinopatie, l'anemia perniciosa tra le malattie dell'apparato digerente. E in realtà non è mancato qualche tentativo in questo senso; ad es. il Brugsch nel suo recente « Manuale di medicina interna » pone senz'altro l'anemia perniciosa tra le malattie del ricambio.

Io non ritengo opportuno, nonostante tutto quanto è stato sopra esposto, di aderire a un tale concetto, sopratutto perchè non lo ritengo fruttuoso e anzi più dannoso che utile. Per quanto sia giusto che nell'un caso come nell'altro l'anemia non è che un sintomo della malattia fondamentale, e quindi di per sè non meritevole di essere presa a base del nosografismo, è ovvio riconoscere che nonostante tutto sarà sempre l'ematologo o il clinico in veste di ematologo che potrà e dovrà riconoscere la malattia, poichè soltanto nei reperti ematologici si trovano gli elementi decisivi, o almeno più significativi per la diagnosi. E' dunque nel campo dell'ematologia, tra le malattie del sangue, che queste malattie devono essere descritte, perchè è ovvio che ivi debbano essere ricercate dallo studioso. E d'altra parte, quando non si volessero mandar buone queste ragioni di opportunità, non si dovrebbe dimenticare, come non ho mancato di ricordare, che si tratta tuttavia di materia in via di evoluzione, e sarebbe prematuro esprimere un giudizio definitivo. Poichè mentre le idee, le ipotesi, le teorie, sono per definizione provvisorie, e possono essere anche azzardate quando siano tali da suscitare discussioni feconde o ricerche fruttuose, le conclusioni invece devono essere sempre ponderate e bene accertate per rimanere possibilmente definitive.

---